



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 31/645, 9/18, 47/48</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> WO 90/14089 <b>(43) Date de publication internationale:</b> 29 novembre 1990 (29.11.90)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR90/00359 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 22 mai 1990 (22.05.90) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 89/06781 24 mai 1989 (24.05.89) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC SANTE [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). <b>(72) Inventeur; et</b> <b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement) :</b> COUTEL-EGROS, Anne [FR/FR]; 3, avenue de la Résidence, F-92160 Antony (FR). <b>(74) Mandataire:</b> LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Santé, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BG, FI, HU, JP, KR, NO, RO, SU, US.  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> NEW IMIPRAMINE-BASED COMPOSITIONS <b>(54) Titre:</b> NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE D'IMIPRAMINE <b>(57) Abstract</b> <p>The present invention relates to both the new inclusion compounds with an imipramine or cyclodextrine base and the orally administered pharmaceutical compositions based on said new inclusion compounds.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne de nouveaux composés d'inclusion à base d'imipramine et de cyclodextrine ainsi que les compositions pharmaceutiques administrables par voie orale à base de ces nouveaux composés d'inclusion.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MC	Monaco
AU	Australie	FI	Finlande	MG	Madagascar
BB	Barbade	FR	France	ML	Mali
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	HU	Hongrie	NO	Norvège
BR	Brsil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CH	Suisse	LI	Licchtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	LU	Luxembourg	TG	Togo
DK	Danemark			US	Etats-Unis d'Amérique

## NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE D'IMIPRAMINE

La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique à base d'imipramine ou d'un de ses dérivés. Elle concerne plus particulièrement une nouvelle composition pharmaceutique solide destinée à une administration par voie orale de  
5 l'imipramine ou d'un de ses dérivés.

L'imipramine est commercialisée actuellement sous la marque TOFRANIL sous forme de comprimés ou de solution à base de chlorhydrate. La trimipramine qui est un dérivé de l'imipramine est commercialisée sous la marque SURMONTIL sous forme de comprimés ou  
10 de solution, les comprimés sont constitués de maléate de trimipramine alors que les solutions sont constituées de méthane sulfonate.

Les solutions aqueuses d'imipramine ou de trimipramine présentent deux inconvénients: d'une part elles ont une très forte  
15 amertume qui rend leur administration par voie orale difficilement acceptable surtout pour les enfants et les personnes âgées, d'autre part la division des formes aqueuses est toujours un problème, en traitement ambulatoire, surtout pour des personnes âgées. Ces solutions présentent en plus un phénomène étonnant, lorsqu'elles  
20 sont évaporées à sec le produit obtenu, initialement cristallisé, se présente sous forme d'une gomme dont la remise en solution est impossible et qui ne permet plus aucune mise en forme pharmaceutique. La nature du produit de transformation après mise en solution aqueuse est inconnue à ce jour.

25 Les deux inconvénients précités c'est à dire l'amertume des solutions aqueuses et la formation de gomme qui n'ont aucun lien entre eux ont pu être résolus par la même solution. Cette solution consiste à inclure l'imipramine ou ses dérivés et ses sels dans la cyclodextrine.

30 Cette inclusion nécessite au moins deux moles de cyclodextrine par mole d'imipramine, de ses dérivés ou de ses sels. On préfère employer entre deux et quinze moles de cyclodextrine par mole d'imipramine, de ses dérivés ou de ses sels.

Parmi les dérivés de l'imipramine on peut citer la trimipramine et parmi ses sels on peut citer le chlorhydrate, le méthane sulfonate. La cyclodextrine utilisée est choisie parmi l' $\alpha$  cyclodextrine, la  $\beta$  cyclodextrine et la  $\gamma$  cyclodextrine. On préfère  
5 utiliser la  $\beta$  cyclodextrine.

Le procédé d'inclusion dans la cyclodextrine de l'imipramine ou de ses dérivés et de ses sels consiste à mettre en solution l'imipramine, son dérivé ou son sel et la cyclodextrine dans une faible quantité d'eau ou de solvant, à mélanger soigneu-  
10 sement le mélange obtenu et à évaporer ledit mélange. Cette évaporation peut être réalisée indifféremment par lyophilisation, sans nécessité d'adjoindre ni diluant ni liant, ou par séchage par tout moyen tel que par exemple l'étuve.

La composition pulvérulente obtenue après évaporation  
15 peut subir une mise en forme pharmaceutique tel que la mise en sachets, la compression ou la granulation. Il est toujours possible avant la mise en forme définitive d'ajouter des édulcorants, des aromatisants, des agents sucrants, des conservateurs et des agents colorants. Dans le cadre de la présente invention nous préférons  
20 une mise en forme en sachets prêts à l'emploi qui présentent les avantages d'une prise orale facile surtout chez l'enfant et une distribution unitaire avantageuse pour l'enfant comme pour les personnes âgées.

Ces compositions après remise en solution ont un goût  
25 insipide et une présentation tout à fait acceptable pour le consommateur.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE 1

On met en oeuvre les compositions suivantes:

trimipramine méthane sulfonate :	6,64 g	3,38 g	1,66 g
8 cyclodextrine	50,00 g	50,00 g	50,00 g
5 eau	26,90 g	26,71 g	26,80 g
cyclodextrine			
rapport molaire -----	2,6	5,2	10,4
trimipramine			

On dissout la trimipramine méthane sulfonate dans l'eau, on mouille  
10 la cyclodextrine avec la solution précédente. On mélange sous agitation magnétique pendant deux heures à température ambiante.

On divise le mélange dans des alvéoles de 1,6 ml à raison de 1,67 g (soit environ 100 mg de trimipramine) par dose puis on lyophilise.

On réalise un autre essai dans lequel on place la pâte dans un  
15 cristallisateur et on met l'ensemble dans un dessiccateur chauffant à 60°C pendant une nuit.

On obtient après séchage soit des lyophilisats non collants au toucher dans le premier cas soit une poudre parfaitement fluide dans le deuxième cas.

20 Après dissolution dans environ 20ml d'eau on obtient une solution limpide légèrement amère dans le cas de l'exemple contenant 100 mg de trimipramine base par dose et un goût insipide pour les dosages inférieurs. La solution est considérablement moins amère qu'en l'absence de cyclodextrine.

25 EXEMPLE COMPARATIF 1

On reproduit l'exemple 1 selon la première composition indiquée mais en l'absence de cyclodextrine c'est à dire que l'on met 6,64 g de trimipramine méthane sulfonate dans 26,9 ml d'eau et on sèche la solution obtenue. On obtient une masse sous forme de  
30 gomme que l'on ne peut remettre en solution dans l'eau.

EXEMPLE 2

On met en oeuvre la composition suivante:

	trimipramine méthane sulfonate	: 0,44 g
	8 cyclodextrine	: 6,20 g
5	eau	: 2,50 g
	isopropanol	: 2,50 g

On mélange l'eau et l'isopropanol, on ajoute la cyclodextrine puis la trimipramine méthane sulfonate. On laisse sous agitation magnétique pendant une heure et demi. On évapore au rotavapor pendant 40  
10 minutes à 60°C. La poudre obtenue est remise en solution, elle a un goût insipide quelque soit la concentration.

REVENDICATIONS

-1- Composés d'inclusion de l'imipramine ou de ses dérivés ou de ses sels dans la cyclodextrine caractérisés en ce qu'ils contiennent 2 à 15 moles de cyclodextrine par mole d'imipramine, de ses dérivés ou de ses sels.

-2- Compositions solides destinées à l'administration par voie orale caractérisées en ce qu'elles sont composées d'imipramine ou d'un de ses dérivés sous forme de méthane sulfonate et de  $\beta$  cyclodextrine.

10 -3- Compositions selon la revendication 2 caractérisées en ce qu'elles sont composées de trimipramine sous forme de méthane sulfonate et de  $\beta$  cyclodextrine.

-4- Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles ne présentent pas  
15 d'amertume et se présentent sous forme pulvérulente non collante.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/FR 90/00359**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>5</sup> :    A 61 K 31/645, A 61 K 9/18, A 61 K 47/48											
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup>:</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. <sup>5</sup> :	A 61 K					
Classification System	Classification Symbols										
Int.Cl. <sup>5</sup> :	A 61 K										
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category *</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 111(21):194557r, T. Hoshino et al.: "Change in photochemical reaction of clomipramine by inclusion complexations of .beta.- and dimethyl-.beta.-cyclodextrins", see abstract &amp; Yakugaku Zasshi, 109(2), 107-12, 1989  --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 108(14):118829d, C. Barbero et al.: "Thermodynamic study of interactions between cyclohepta-amylose and dibenzazepines in aqueous solution", see abstract &amp; An. Quim. Ser. A, 83(3), 285-9</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> </table>			Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A	STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 111(21):194557r, T. Hoshino et al.: "Change in photochemical reaction of clomipramine by inclusion complexations of .beta.- and dimethyl-.beta.-cyclodextrins", see abstract & Yakugaku Zasshi, 109(2), 107-12, 1989  --	1-4	A	STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 108(14):118829d, C. Barbero et al.: "Thermodynamic study of interactions between cyclohepta-amylose and dibenzazepines in aqueous solution", see abstract & An. Quim. Ser. A, 83(3), 285-9	1-4
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>									
A	STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 111(21):194557r, T. Hoshino et al.: "Change in photochemical reaction of clomipramine by inclusion complexations of .beta.- and dimethyl-.beta.-cyclodextrins", see abstract & Yakugaku Zasshi, 109(2), 107-12, 1989  --	1-4									
A	STN International Information Services, database, Chemical Abstracts, access number: 108(14):118829d, C. Barbero et al.: "Thermodynamic study of interactions between cyclohepta-amylose and dibenzazepines in aqueous solution", see abstract & An. Quim. Ser. A, 83(3), 285-9	1-4									
<div style="font-size: x-small;">           * Special categories of cited documents: <sup>10</sup>            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed            "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </div>											
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">22 August 1990 (22.08.90)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">14 September 1990 (14.09.90)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">European Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	22 August 1990 (22.08.90)	14 September 1990 (14.09.90)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report										
22 August 1990 (22.08.90)	14 September 1990 (14.09.90)										
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer										
European Patent Office											



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00359

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>CIB<sup>5</sup>:</b> A 61 K 31/645, A 61 K 9/18, A 61 K 47/48		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
<b>CIB<sup>5</sup></b>	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>*</sup>	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
A	STN International Information Services, Base de données, Chemical Abstracts, numéro d'accès: 111(21):194557r, T. Hoshino et al.: "Change in photo- chemical reaction of clomipramine by inclusion complexations of .beta.- and dimethyl-.beta.-cyclodextrins", voir abrégé & Yakugaku Zasshi, 109(2), 107-12, 1989	1-4
A	STN International Information Services, Base de données, Chemical Abstracts, numéro d'accès: 108(14):118829d, C. Barbero et al.: "Thermodynamic study of interactions between cyclohepta- amylose and dibenzazepines in aqueous solution", voir abrégé & An. Quim., Ser. A, 83(3), 285-9 -----	1-4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">22 août 1990</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">14 SEP 1990</div>	
Administration chargée de la recherche internationale  <div style="text-align: center;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center;"> <div style="text-align: center;">MISS T. TAZELAAR</div> </div>	